

0-769033

На правах рукописи



БАУМАН ВАЛЕНТИНА ТРОФИМОВНА

**МОДИФИКАЦИЯ СТРУКТУРЫ 7,8-АННЕЛИРОВАННЫХ
ПРОИЗВОДНЫХ ДИГИДРО- И ТЕТРАГИДРОТЕБАИНА С ПОМОЩЬЮ
РЕАКЦИЙ КРОСС-СОЧЕТАНИЯ**

(02.00.03 – органическая химия)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Новосибирск - 2008

Работа выполнена в Новосибирском институте органической химии
им. Н.Н. Ворожцова СО РАН

Научный руководитель:

доктор химических наук,
профессор Шульц Э.Э.

Официальные оппоненты:

доктор химических наук,
профессор Горностаев Л.М.

кандидат химических наук,
старший научный сотрудник
Тормышев В.М.

Ведущая организация:

**Институт нефтехимии и катализа
РАН г. Уфа**

Защита состоится «21» марта 2008 года в 9¹⁵ часов на заседании диссертационного совета Д 003.049.01 при Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН – 630090, г. Новосибирск, проспект Академика Лаврентьева, 9.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова СО РАН.


Автореферат разослан 21 февраля 2008 год

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000431291

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор химических наук

 Т.Д. Петрова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Одним из наиболее рациональных подходов к созданию селективно действующих терапевтических агентов является направленная модификация структуры природных веществ, в частности растительных алкалоидов. Примерами использования этого подхода являются разработки, нашедшие применение в клинической практике. Это агенты винкаминанового типа, улучшающие мозговое кровообращение, например, винпоцетин (кавинтон) полученный из (+)-винкамина, обезболивающие препараты (налбуфин, буторфанол, бупренорфин) и агонисты опиатов (налоксон, налтрексон, налорфин) полученные из тебаина. Бупренорфин в настоящее время предлагается в качестве эффективного средства для лечения опиоидной зависимости (антинаркоманийный препарат). Синтез указанного агента базируется на превращении продукта реакции Дильса-Альдера алкалоида тебаина с метилвинилкетонем — соответствующего *эндо*-этенотетрагидртебаина. С использованием указанной реакции синтезированы различные производные *эндо*-этенотетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона проявляющие анальгетическую активность и не имеющие побочных эффектов морфина и других анальгетиков. Фармакологические исследования разнообразных производных тебаина выявили высокую зависимость специфической биологической активности, а так же селективности связывания с опиатными рецепторами от природы и положения заместителей в структуре. Для введения таких заместителей (модификация по положениям C-6,7,8,14,17 морфинанового остова) были широко использованы методы классической органической химии. Модификация структуры производных тетрагидро- и дигидртебаина с применением методов металлоорганической химии, в частности реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, ограничивается немногочисленными примерами. В связи с этим разработка селективных методов модификации доступных производных тетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона, основанных на использовании реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами переходных металлов, с целью синтеза соединений, обладающих высокой анальгетической активностью, является актуальной и практически важной задачей.

Цель работы. Целью настоящей работы является разработка новых каталитических способов синтеза 1-алкинил, 1-ацетил, 1-алкинил, 1-(3-морфолинопропинил)-замещенных морфинанов на основе реакции кросс-сочетания галогенпроизводных тетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона с разнообразными алкенами и терминальными ацетиленами.

Научная новизна и практическая ценность работы. Предложены селективные методы получения 1-под(бром)замещенных производных 7,8-(пиррилиндиноно)-, 7,8-

(пирролидино)-, 7,8-(2'-гидрокси-5-оксопирролидино)-6,14-эндоэтенотетрагидротесбаина и 6,18-эндоэтенобензо[і]изоморфинан-8,11-диола и исследовано их взаимодействие с различными олефинами (акрилатами, винилэтиловым эфиром, 5-винил-2-метилпиридином, стиролом) в условиях реакции Хека; установлены основные закономерности протекания этих реакций. Выявлено, что производные 1-бром(иод)-дигидротесбаингидрохинона обладают более высокой активностью в реакции кросс-сочетания, чем аннелированные производные 1-бром(иод)-тетрагидротесбаина. Основным продуктом реакции 1-иоддигидротесбаингидрохинона с винилэтиловым эфиром является производное 1-ацетилдигидротесбаингидрохинона, образующееся в результате атаки по α -углеродному атому олефина и последующего сольволиза продукта кросс-сочетания.

Впервые изучено химическое поведение 1-иодпроизводных 6,18-эндоэтенобензо[і]изоморфинана и 6,14-эндоэтенотетрагидротесбаина в реакциях кросс-сочетания с терминальными ацетиленами (фенилацетиленом, 2-пропин-1-олом, триметилсилилацетиленом). Разработан эффективный метод синтеза 1-этинилзамещенных производных морфинана, изучена возможность их использования в реакциях Манниха и Соногаширы.

Разработаны новые каталитические способы синтеза широкого круга 1-алкинил, 1-алкинил и 1-(3-морфолинопропинил)замещенных производных дигидро и тетрагидротесбаина.

На основе продукта конденсации 1-иоддигидротесбаингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином предложен способ конструирования структур, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и морфинанового типа.

Выявлены новые эффективные анальгетики в ряду синтезированных соединений. Получены новые данные по взаимосвязи «структура-активность» в ряду модифицированных морфинанов. Показано, что (N'-арилпирролидино)-аннелированные производные тетрагидротесбаина и тетрагидроорипавина обладают более высокой анальгетической активностью, (N'-арилпирролидиндионо)-аннелированные производные в тестах «укусные корчи» и «горячая пластинка». Введение атома брома в положение C¹ (N'-арилпирролидино)-тетрагидротесбаина способствует повышению анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи».

Апробация работы. Результаты диссертационной работы доложены и обсуждены на 3 Международной конференции «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов» (Черноголовка, 2006 г), 4-ой Международной конференции «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам» (Москва, 2006 г.), IX Научной школе-конференции по органической химии (Москва, 2006 г), IV Всероссийской

научной конференции «Химия и технология растительных веществ» (Сыктывкар, 2006 г.), конференции «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование» (Санкт-Петербург, 2006 г.), Всероссийской научной конференции «Современные проблемы органической химии» (Посвященной 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова) (Новосибирск, 2007 г.), II Международной научной конференции «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений» (Алматы, Казахстан, 2007 г.), 7 International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds (Tashkent, Uzbekistan, 2007), VI Всероссийском научном семинаре с Молодежной научной школой (Уфа, 2007 г.).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 16 печатных работ, в том числе 5 статей и тезисы 11 докладов на конференциях.

Объем и структура работы. Диссертация изложена на 151 странице машинописного текста и состоит из введения, литературного обзора на тему «Скелетные трансформации тебаина как путь к селективным лигандам опиатных рецепторов», обсуждения результатов, экспериментальной части, выводов и списка цитируемой литературы (193 наименования). Работа содержит 79 схем, 21 таблицу и 29 рисунков.

Работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ по программе СО РАН № 5.6.1 "Химия растительных метаболитов. Медицинская химия" по теме № 5.6.1.5. «Синтетические трансформации растительных алкалоидов, терпеноидов и фенольных соединений с целью создания перспективных для медицины агентов», при поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гранты № 06-03-32150 и 05-03-32365) и грантов Президента Российской Федерации для Государственной поддержки ведущих научных школ академика Толстикова Г.А. (проекты № НШ-1188.2003.3, НШ-1589.2006.3), проектов ОХНМ РАН (№ 5.10.1 и № 5.10.2) и междисциплинарного интеграционного проекта СО РАН (№ 54).

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

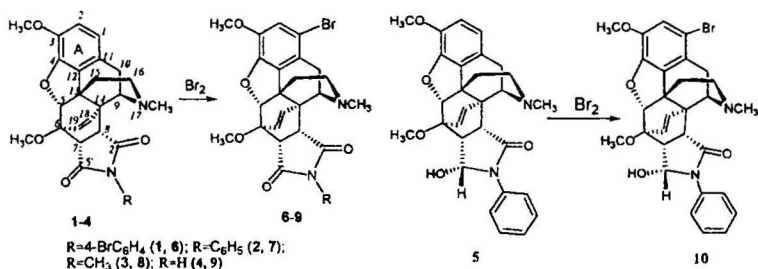
Проведенные ранее исследования по химическим превращениям тебаина и его производных затрагивают преимущественно кольцо С (положения $C^{6,7,8,14}$) морфинанового остова. Модификации кольца А уделено меньше внимания, хотя хорошо известно, что варьирование заместителей в положениях $C^{3,4}$ ароматического кольца А существенно изменяет фармакологические свойства алкалоидов. Используемые в настоящей работе принципы функционализации кольца А основаны на Pd-катализируемых реакциях кросс-сочетания новых 1-галогензамещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 6,14-эндо-этенодигидротебаингидрохинона (6,18-эндо-этенобензо[*l*]изоморфинан-8,11-диола).

Синтез 1-галогензамещенных производных 6,14-эндо-этино-тетрагидртебаина и 6,18-эндо-этинобензо[і]изоморфина

Нами исследована реакция бромирования и иодирования некоторых морфинов, содержащих 7,8-аннелированный фрагмент (пирролидина, пирролидин-2,5-диона, 2'-гидрокси- 5'-оксипирролидина, 1,4-гидрохиона, 1-ацетокси-4-гидроксibenзола).

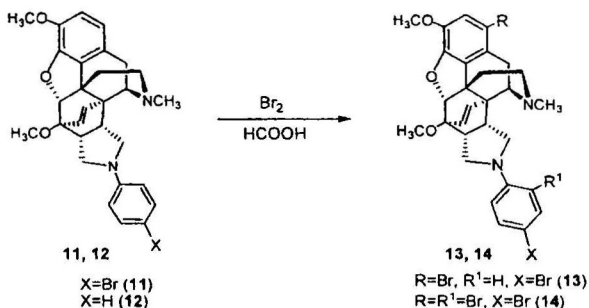
Установлено, что обработка 7,8-сукцинимидо-6,14-эндо-этино-тетрагидртебаинов **1-4** и 7,8-(5-гидрокси-пирролидин-2-оно)-6,14-эндо-этино-тетрагидртебаина **2** действием 1.5 экв. (3 моль) брома в муравьиной кислоте при охлаждении до 0°C приводит к соответствующим 1-бром-6,14-эндо-этино-тетрагидртебаинам **6-10** (схема 1).

Схема 1.



При взаимодействии N'-арилпирролидиноаннелированного производных тетрагидртебаина **11, 12** с бромом образуются продукты бромирования как ароматического кольца А, так и ароматического заместителя при атоме азота аннелированного фрагмента. 1,4"-Ди-бром-7,8-пирролидинотетрагидртебаин **13** является единственным продуктом (схема 2) при взаимодействии [N'-(4-бромфенил)-пирролидино]-тетрагидртебаина **11** с 1,8 экв. брома в муравьиной кислоте (выход 86%). При использовании меньшего избытка брома (1.3-1.5 экв) в реакционной смеси фиксируется исходное соединение **11** (конверсия составляет 51-61%).

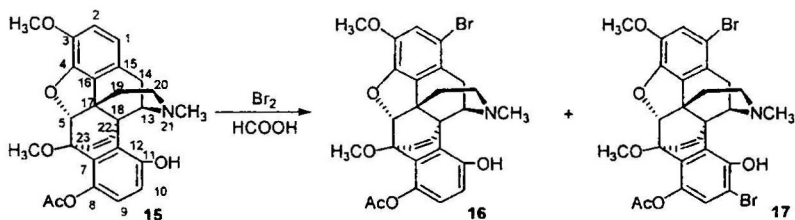
Схема 2.



Реакция соединения **11** с большим избытком брома приводит к 1,2,4"-трибромпроизводному **14** (выход 71%). Бромирование N'-фенилпирролидиноаннелированного 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина **12** протекает менее избирательно. Использование 1.5-1,8 экв. брома дает дибромид **13** (выход 85-86%).

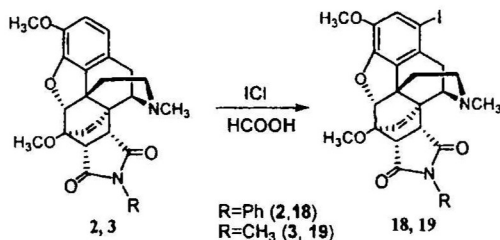
Бромирование производного 8-ацетокси- α -эпокси-эндо-этенобензо[*i*]-изоморфинан-11-ола **15** действием брома (1.5 экв.) в муравьиной кислоте в описанных условиях приводит к смеси 1-бром- и 1,10-дибромпроизводных дигидртебаингидрохинона **16** и **17**, с преобладанием дибромид **17** (общий выход смеси 50%) (схема 3). Уменьшение избытка брома до 1.3 экв позволяет получить соединение **16**, **17** в соотношении 1:1 (общий выход смеси 86%). 1-Бромпроизводное **16** с выходом 25% (конверсия 30%) образуется в качестве единственного продукта при использовании 0.7 экв брома.

Схема 3.



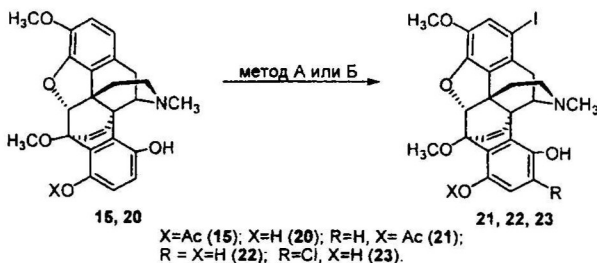
Таким образом, бромирование пирролидин-2,5-дионо-, пирролидино- и гидрохиноноаннелированных производных тебаина бромом в муравьиной кислоте протекает избирательно по положению C¹. Направление реакции бромирования N'-арилпирролидиноаннелированных производных зависит от избытка реагента; наряду с бромированием в положение C¹ морфинанового кольца А протекает бромирование ароматического кольца аннелированного фрагмента.

Нами также исследована возможность введения иода в молекулу 7,8-[пирролидиндион]-6,14-эндо-этенотетрагидртебаинов **2**, **3**. Удобным реагентом для иодирования ароматических соединений является хлористый иод. Иодирование производного тетрагидртебаина **2** действием избытка хлористого иода в смеси уксусной и муравьиной кислот (схема 4) протекает медленно, с образованием сложной смеси продуктов (ТСХ). Основным продуктом - 1-иод-N-фенилпирролидиндион-эндо-этенотетрагидртебаин **18** выделен колоночной хроматографией с выходом 41% (конверсия 100%). Иодирование соединения **3** хлористым иодом в муравьиной кислоте приводит к продукту **19** с выходом 83%.



Введение иода в молекулу дигидротейбангидрохинонов проводили двумя методами: с помощью хлористого иода (метод А) или иода в присутствии церий аммоний нитрата (метод Б). Иодирование соединения 15 избытком хлористого иода в муравьиной кислоте при нагревании протекает медленно с образованием смеси веществ (ТСХ). Колоночной хроматографией последовательно были выделены 8-ацетокси-1-иод-дигидротейбангидрохинон 21 (выход 57%), 1-иод-дигидротейбангидрохинон 22 (выход 13%) и 1-иод-10-хлор-дигидротейбангидрохинон 23 (выход 11%) (схема 5). 1-Иод-дигидротейбангидрохинон 22 образуется в качестве основного продукта при иодировании соединений 15 или 20 иодом в присутствии церий аммоний нитрата (выход 62 или 52% соответственно) (метод Б). Характерно, что в процессе обработки происходит гидролиз ацетильной группы. Иодирование соединения 20 хлористым иодом в муравьиной кислоте так же приводит к 1-иодпроизводным 22 (выход 19%), 23 (выход 19%), однако реакция сопровождается образованием 10-хлор-дигидротейбангидрохинона. Появление продуктов хлорирования производных дигидротейбангидрохинона типа 23 может быть объяснено наличием в хлористом иоде остаточных количеств газообразного хлора.

Схема 5.

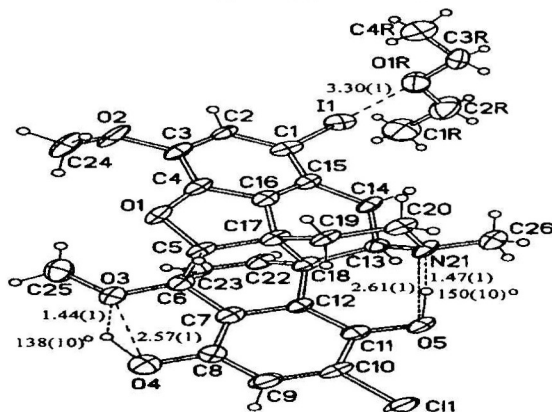


Таким образом, иодирование аннелированных производных дигидротейбангидрохинона и тетрагидротейбанна с помощью хлористого иода и иода в присутствии церий аммоний нитрата протекает селективно по положению C^1 ароматического кольца А.

Все синтезированные галогензамещенные производные тетрагидротейбаина и дигидротейбаингидрохинона являются новыми соединениями. Строение соединений установлено на основе спектральных данных. Строение соединения **23** доказано данными РСА (рисунок 1).

Рисунок 1.

Пространственное строение 1-иод-3,6-диметокси-N-метил-10-хлор-4,5α-эпокси-6α,18α-эндо-этенбензо[і]изоморфина-8.11-диола **23**



Взаимодействие 1-галогензамещенных производных дигидро- и тетрагидротейбаина с различными олефинами

1. Взаимодействие с акрилатами

1-Бромзамещенные производные тетрагидротейбаина **6-10** и 1-иодтетрагидротейбаин **18** были введены в реакцию Хека с акрилатами – этилакрилатом и метилакрилатом (схема 6). Результаты реакции кросс-сочетания представлены в таблице 1. Установлено, что взаимодействие 1-иод-6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина **18** с этилакрилатом в ДМФА с использованием в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ и лиганда *трис*-о-толилфосфина, а также триэтиламина в качестве основания дает E-1-[2-(этоксикарбонил)этилен]-эндо-этенотетрагидротейбаин **24** в виде индивидуального стереоизомера с выходом 50%.

При введении в реакцию соответствующего бромида **7** соединение **24** образуется с выходом 19 %. Результаты реакции бромидов **7-10** с акрилатами выявили зависимость выхода продуктов реакции кросс-сочетания **24-27** от структуры заместителей в аннелированном гетероциклическом фрагменте. При этом, наибольший выход продукта наблюдается при введении в реакцию N-фенил-(5-гидрокси-пирролидин-2-он)-

тетрагидротетрабана 10. Влияние заместителя при атоме азота аннелированного фрагмента 1-бром-7,8-сукцинимидотетрагидротетрабана 7-9 видно из данных таблицы 1.

Схема 6.

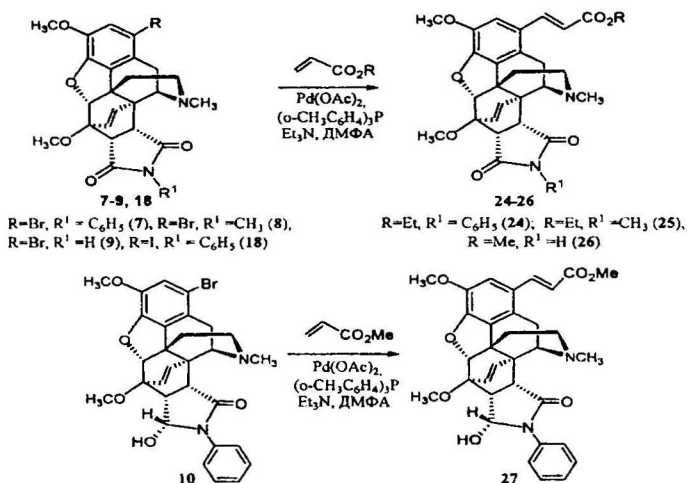


Таблица 1.

Взаимодействие галогенпроизводных тетрагидротетрабана с акрилатами ($\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (2 моль %), $(o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3\text{P}$ (8 моль %), Et_3N , ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
7	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	24	50	27
18	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	24	19	60
8	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	25	14	15
9	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$	26	22 40*	25 56
10	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$	27	30	33
1	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	28	50	53
11	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Et}$	29	20	48

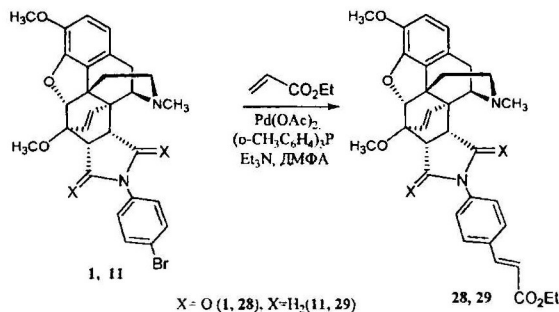
* при использовании в качестве катализатора $\text{Pd}(\text{dba})_2$

Исследовано влияние структуры каталитического комплекса на выход продуктов реакции кросс-сочетания. При взаимодействии бромидов 7-9 с этилакрилатом в вышеприведенных условиях с использованием в качестве катализатора бис-(дифенилфосфонил)палладия $[\text{Pd}(\text{dba})_2]$ и лиганда трис-о-толилфосфина 1-[2-(этоксикарбонил)этилен]-сукцинимидо-эндо-этенотетрагидротетрабана 26 выделен с выходом 40 %. Однако при этом наблюдается заметное образование продуктов расщепления

морфинанового остова. Варьирование структуры лиганда $[n\text{-(Bu)}_3\text{P}$, Ph_3P , *трис*-(фуран-2-ил)-фосфин] не приводит к увеличению выхода продукта реакции кросс-сочетания соединения 7 с этилакрилатом. При использовании в качестве лиганда *трис*-(фуран-2-ил)-фосфина наблюдается значительное образование продуктов расщепления морфинанового остова.

При взаимодействии 7,8-[N-(4"-бромфенил)-пирролидиндионо]-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабана 1 с этилакрилатом нами выявлена легкость протекания реакции кросс-сочетания по атому брома, находящегося в положении C^{4''} (схема 7). Проведение реакции в стандартных условиях $[\text{Pd}(\text{OAc})_2\text{-P}(o\text{-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4)_3]$, Et_3N приводит к 4''-(2-этоксикарбонилэтинил)-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабанину 28 с выходом 50%. N'-Ари:пирролидиноаннелированные *эндо*-этенотетрагидротетрабины характеризуются более низкой активностью в реакции Хека чем пирролидиндионо- или 5-гидрокси-пирролидин-2-оно-аннелированные *эндо*-этенотетрагидротетрабины. Так, взаимодействие 7,8-[N-(4"-бромфенил)-пирролидино]-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабана 11 с этилакрилатом приводит к N-{4''-[2-(этоксикарбонил)этинил]}-пирролидино-6,14-эндо-этенотетрагидротетрабанину 29 с выходом 20% (схема 7).

Схема 7.



1-Галоген-7,8-аннелированные производные дигидротетрабанингидрохинона показали более высокую активность в реакции Хека по сравнению с соответствующими производными тетрагидротетрабана. Так, взаимодействие 1-нод-эндо-этенотетрагидротетрабана 21 с этилакрилатом в стандартных условиях (схема 8) приводит к 1-[2-(этоксикарбонил)этинил]-6,18-эндо-этенотетрабенизо[*l*]морфинану 30 с выходом 80% (таблица 2). При введении в реакцию Хека соответствующего бромид 16 выход соединения 30 составил 30 %. При взаимодействии 1-нод-6,18-эндо-этенотетрабенизо[*l*]морфинанов 22, 23 с этилакрилатом в вышеописанных условиях получали соответствующие производные E-1-[2-

(этоксикарбонил)этинил]-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинаны 31, 32 (выход 96% и 95% соответственно).

Схема 8.

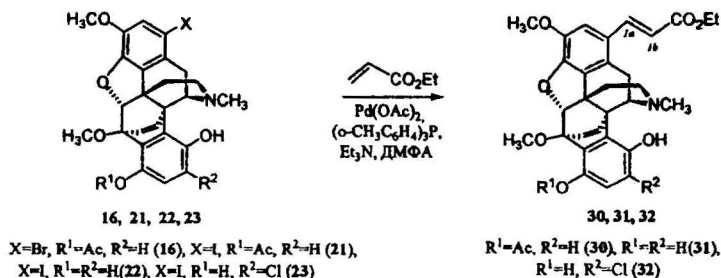


Таблица 2.

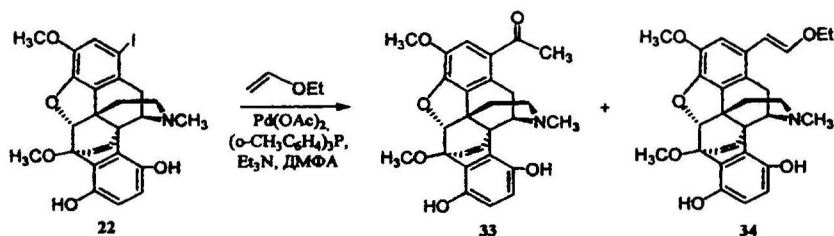
Взаимодействие галогенпроизводных дигидротейбаингидрохинона с этилакрилатом
(Pd(OAc)₂ (2 моль %), (o-CH₃C₆H₄)₃P (8 моль %), Et₃N, ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
16	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	30	30	35
21	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	30	80	80
22	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	31	95	91
23	CH ₂ =CH-CO ₂ Et	32	96	94

Таким образом, выходы продуктов реакции кросс-сочетания 1-идзамещенных производных дигидротейбаингидрохинона достигают 95-96%, в то время как для пирролидино- и пирролидиндионаанелированных тетрагидротейбаинов выход не превышал 50%.

2. Взаимодействие 1-идзамещенных производных дигидротейбаингидрохинона с этилвиниловым эфиром

Продуктом реакции 1-ид-6,18-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинана 22 с этилвиниловым эфиром образуется 1-ацетил-6,14-эндо-этенобензо[*i*]изоморфинан 33 (выход 50%) (схема 9). Продукт арилирования по β-положению этилвинилового эфира (соединение 34) выделен не был, хотя его образование было зафиксировано в спектре ЯМР ¹H реакционной смеси (~5%) [по наличию протонов двойной связи H(1a,1b); соотношение 33:34 определено из соотношения интегральной интенсивности сигнала протона H(5) δ 4.74 м.д. для 33 и δ 4.69 м.д. для 34]. Образование соединения 33 объясняется протеканием реакции по α-положению винилэтилового эфира и последующим сольволизом образующегося продукта реакции кросс-сочетания.



Таким образом, реакция кросс-сочетания нодпроизводных дигидротebaингидрохинона с электронодонорными олефинами позволяет ввести ацетильный заместитель в положение C¹ этих алкалоидов.

3. Реакция Хека 1-нодзамещенных производных дигидро-тебаингидрохинона с виниларенами

Нами исследована возможность использования дигидротebaингидрохинонов для получения новых производных морфина, содержащих в сопряжении с ароматическим кольцом А фенильный или пиридиновый фрагмент.

Для этого в реакцию кросс-сочетания с 1-нод-6,18-эндо-этенбензо[*l*]изоморфинами 21, 22 были введены 5-винил-2-метилпиридин и стирол. Установлено, что в вышеописанных условиях образуются соответствующие 1-[фенил(пиридил)-этенил]-замещенные производные 6,18-эндо-этенбензо[*l*]изоморфина 35-37 (выход 63-71%) (схема 10, таблица 3).

Схема 10.

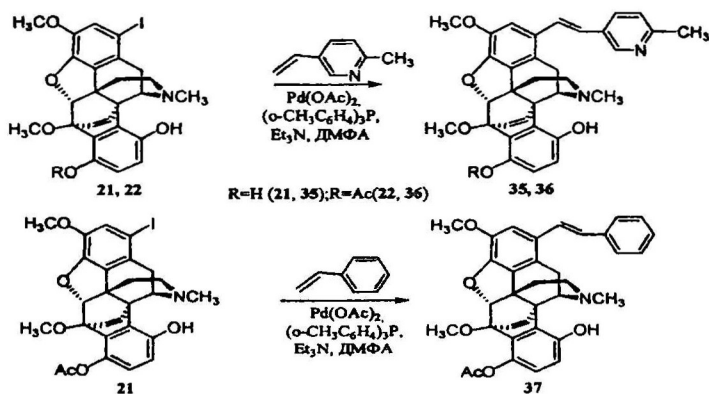


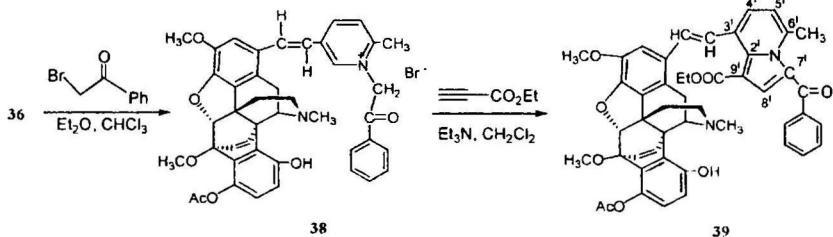
Таблица 3.

Взаимодействие галогенпроизводных дигидртебаингидрохинона со стирилом и 2-метил-5-винилпиридином
(Pd(OAc)₂ (2 моль%), (o-CH₃C₆H₄)₃P (8 моль%), Et₃N, ДМФА)

Исходный галогенид	Алкен	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
21		35	67	72
21		37	63	61
22		36	71	78

На основе продукта конденсации 1-иддигидртебаингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином **36** предложен способ конструирования структур, включающих фрагменты алкалоидов индолизинового и морфинанового типа (схема 11). Для получения индолизинорморфинана пиридиниевую соль **38**, образующуюся при взаимодействии соединения **36** с фенацилбромидом, вводили в реакцию 1,3-диполярного циклоприсоединения с этилпропиолатом в присутствии триэтиламина. Реакция проходит с образованием индивидуального аддукта **39** (выход 65%).

Схема 11.



Таким образом, на основе 1-идзамещенных производных дигидртебаингидрохинона впервые получены морфинаны, содержащие в положении C¹ ароматического кольца А фенилэтил-, пиридилэтил- и индолизинилэтильный фрагмент. К преимуществам предложенного метода получения морфинанов, содержащих сопряженный с кольцом А ароматический (гетероциклический) фрагмент следует отнести хорошие выходы продуктов и мягкие условия проведения реакций.

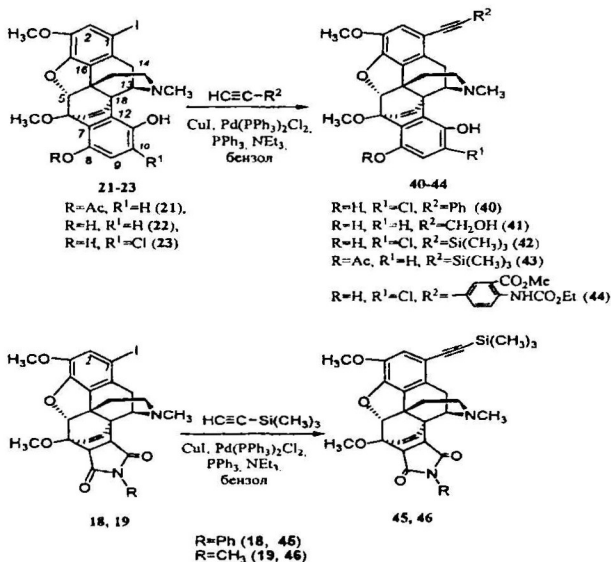
Синтез производных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина и 6,18-эндо-этенобензо[і]изо-морфинана, содержащих ацетиленовые заместители

С целью расширения набора функциональных производных 6,18-эндо-этенобензо[і]изоморфинана и 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина и изучения их свойств нами исследована возможность синтеза производных морфинанов, содержащих алкинильные фрагменты

1. Получение 1-алкинил-производных дигидртебаин-гидрохинона и тетрагидртебаина (реакция Соногаширы)

В последние годы в качестве эффективного способа получения арил- и гетарилацетиленов используется Pd-катализируемое кросс-сочетание арилгалогенидов с терминальными ацетиленами (реакция Соногаширы). Полученные нами иодиды являются особенно привлекательными субстратами для этой реакции. Иодпроизводные 6,18-эндо-этенобензо[і]изоморфинана 21-23 и 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина 18, 19 были введены в реакцию кросс-сочетания с фенилацетиленом, метил-2-(этоксикарбониламино)-5-этинилбензоатом, 2-пропин-1-олом и триметилсилацетиленом. Реакцию проводили в бензольном растворе с использованием в качестве катализаторов каталитических количеств дихлор(бис-трифенилфосфин)палладия и иодида меди (I) и триэтиламина в качестве основания (схема 12).

Схема 12.



Продукты конденсации 1-иодпроизводных дигидротебаина 40-44 и тетрагидротебаина 45, 46 (таблица 4) выделены с высокими выходами.

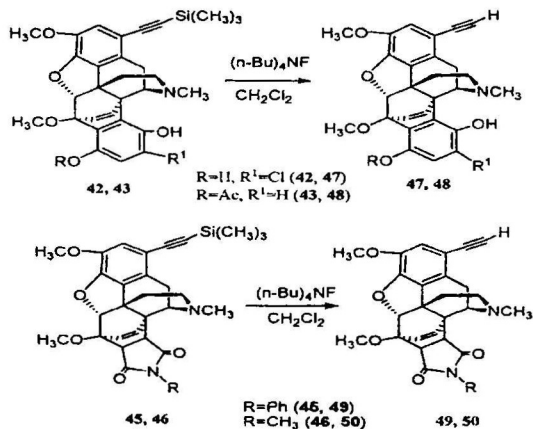
Таблица 4.

Взаимодействие 1-иодпроизводных 6,14-эндо-этенотетрагидротебаина и 6,18-эндо-этенобензо[*b*]изоморфинана с терминальными ацетиленами (CuI (2 моль%), Pd(PPh₃)₂Cl₂ (2 моль%), PPh₃ (0,6 моль%), Et₃N, бензол)

Исходный галогенид	Алкин	Продукт	Выход, %	Конверсия, %
18	$\equiv\text{SiMe}_3$	45	68	100
19	$\equiv\text{SiMe}_3$	46	68	100
21	$\equiv\text{SiMe}_3$	43	84	100
22	$\equiv\text{CH}_2\text{OH}$	41	44	100
	$\equiv\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{Me}$ NHCO_2Et	44	73	100
23	$\equiv\text{Ph}$	40	75	100
	$\equiv\text{SiMe}_3$	42	90	100

Как видно из данных таблицы 4, 1-иодгидрохинонанелированные производные дигидротебаина показали большую активность по сравнению с N'-замещенными пирролидиндианоанелированными производными тетрагидротебаина в реакции с триметилсилацетиленами; триметилсилацетилены более активны, чем арилацетилены в реакции кросс-сочетания с производными 1-иоддигидротебаингидрохинона.

Схема 13.



Нами исследована возможность десилилирования продуктов 42, 43, 45, 46 с целью получения производных морфинанов, содержащих терминальные ацетиленовые заместители.

Таким образом, реакцией Соногаширы 1-нолпроизводных дигидротетрагидрохинона и сукцинимидотетрагидротетраина впервые получены морфинаны, содержащие алкильный

заместитель в положении C¹. Показана легкость образования 1-(3-морфолино)-пропинилзамещенных морфинанов в условиях катализируемой иодидом меди реакции Манниха.

Фармакологическая активность ряда синтезированных эндо-этенотетрагидртебаинов

Ряд синтезированных соединений (13 соединений) был протестирован на анальгетическую активность. Тестирование проводилось на белых беспородных мышах массой 20-25г на стандартных моделях экспериментальной боли: «уксусные корчи» (внутрибрюшинно по 0.1 мл 0.75% уксусной кислоты, 0.1мл/мышь), «ацетилхолиновые корчи» (внутрибрюшинно 30 мг/кг ацетилхолина хлорида по 0.1 мл на 10 г массы тела), тест «горячая пластина» (T=54⁰C).

Установлено, что N'-арил-7,8-пирролидиноаннелированные производные тетрагидртебаина и тетрагидроорипавина обладают высокой анальгетической активностью в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластина». Показано, что N'-арилпирролидиноаннелированные орипавины обладают более высокой анальгетической активностью, чем N'-арилпирролидиндиоаннелированные производные. Введение атома брома в цикл А приводит к снижению анальгетического эффекта в тесте «уксусные корчи», однако способствует появлению или усилению у соединений анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи».

Выводы

1. Разработаны эффективные методы получения широкого круга 1-алкенил и 1-алкинилпроизводных тетрагидртебаина и дигидртебаингидрохинона с помощью реакций кросс-сочетания, катализируемых комплексами палладия. На основе продукта конденсации 1-иоддигидртебаингидрохинона с 5-винил-2-метилпиридином предложен синтетический подход, позволяющий ввести в морфинановую структуру индолизиновый фрагмент
2. Показано, что бромирование 7,8-(сукцинимидо)-, 7,8-(пирролидино)-, 7,8-(2'-гидрокси-5'-окспирролидино)-6,14-эндо-этенотетрагидртебаина, 8-ацетокси-эндо-этенобензо[*i*]-изоморфинан-11-ола и эндо-этенобензо[*i*]изоморфинан-8,11-диола бромом в муравьиной кислоте протекает селективно по положению C¹ морфинанового остова.
3. Впервые исследовано иодирование 7,8-аннелированных производных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина и 6,18-эндо-этенодигидртебаингидрохинона. Установлено,

что иод в присутствии церий аммоний нитрата является удобным и селективным реагентом иодирования дигидртебаингидрохинонов.

4. Исследовано поведение 1-галогензамещенных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина и 6,18-эндо-этнодигидртебаингидрохинона в условиях реакции Хека с этилакрилатом, 5-винил-2-метилпиридином, стиролом, этилвиниловым эфиром. Получены данные по влиянию условий реакции кросс-сочетания и структуры 7,8-аннелированного фрагмента производных тебаина на направление реакции и выход продукта:

- 6,18-эндо-этнодигидртебаингидрохиноны более активны в реакции кросс-сочетания чем сукцинимидо- и пирролидино-аннелированные 6,14-эндо-этенотетрагидртебаины;
- сукцинимидоаннелированные производные обладают более высокой активностью в реакции Хека по сравнению с пирролидиноаннелированными; влияние заместителя при атоме азота проявляется путем увеличения выхода продукта при введении в реакцию незамещенного сукцинимидо;
- варьирование структуры лиганда $[n-(Bu)_3P, Ph_3P, \text{три-(фуран-2-ил)-фосфин}]$ не приводит к увеличению выхода продукта реакции кросс-сочетания;
- использование бис(дибензилиденацетон)палладия вместо ацетата палладия приводит к увеличению выхода продукта, однако при этом наблюдается заметное образование продуктов расщепления морфинанового остова.

5. Впервые получены производные морфинана, содержащие ацетиленовые заместители в положении C¹ ароматического кольца А, в условиях реакции кросс-сочетания с различными ацтиленами.
6. Предложен метод синтеза 1-(3-морфолино)пропинил замещенных производных 6,14-эндо-этенотетрагидртебаина с использованием катализируемой CuI реакции Манниха терминальных ацетиленов морфинанового типа с морфолином и формальдегидом.
7. Найдены эффективные анальгетики в ряду N'-арилпирролидино- и N'-арилпирролидиндионо-7,8-аннелированных производных морфинанов. Показано, что 7,8-(N'-арилпирролидино)аннелированные производные тетрагидртебаина и орипавина обладают более высокой анальгетической активностью, чем соответствующие N'-арилпирролидиндионоаннелированные производные в тестах «уксусные корчи» и «горячая пластинка». Структурная модификация, состоящая во введении атома брома в ароматический цикл А способствует усилению анальгетической активности в тесте «ацетилхолиновые корчи».

Основные результаты диссертации опубликованы в следующих сообщениях:

1. Шульц Э.Э., Толстикова Т.Г., Толстиков С.Е., Дайбова (Бауман) В.Т., Шакиров М.М., Болкунов А.В., Долгих М.П. Синтез и анальгетическая активность производных пирролидиноморфина. // Хим.-фарм. журн.-2007.-Т.41.- №2.- С. 15-18.
2. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Синтез 1-галоидзамещенных производных эндотенотетрагидротейбаина и их поведение в реакции Хека. // Ж. Орган. Химии. – 2007. – Т.43. – Вып.4. – 529-539.
3. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Синтез новых производных дигидротейбаингидрохинона. // Изв. АН, Сер. хим. – 2007. - №6. – 1206-1214.
4. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Шакиров М.М., Толстиков Г.А. Синтетические трансформации изохинолиновых алкалоидов. Каталитическое алкилирование производных 6,14-эндо-этенотетрагидротейбаина и 6,14-эндо-этенодигидротейбаингидрохинона. // Химия в интересах устойчивого развития. – 2007. – Т.15. - № 5. – с. 539-544.
5. Толстикова Т.Г., Морозова Е.А., Болкунов А.В., Долгих М.П., Бауман В.Т., Толстиков С.Е., Шульц Э.Э. Влияние атома брома на анальгетическую активность производных пирролидиноморфина. // Вопросы биол. мед. и фарм. химии. – 2007. -№1. – 33-35.

Основные результаты диссертации доложены на отечественных и международных конференциях:

6. Морозова Е.А., Болкунов А.В., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э., Бауман В.Т. Производные пирролидиноморфинов - новые анальгетические агенты // 4-ая Международная конференция «Биологические основы индивидуальной чувствительности к психотропным средствам». Москва, 2006. С. 53.
7. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез C(1)-замещенных производных пирролидинотейбаина // 3-я Международная конференция «Химия и биологическая активность азотсодержащих гетероциклов». Черноголовка, 2006. Том 2. С. 39.
8. Болкунов А.В., Морозова Е.А., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Бауман В.Т., Шульц Э.Э. Пирролидиноморфины как анальгетические агенты // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар, 2006. С. 41.
9. Шульц Э.Э., Осадчий С.А., Бауман В.Т., Толстиков Г.А. Модификация дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов как направление медицинской химии // IV Всероссийская научная конференция «Химия и технология растительных веществ». Сыктывкар, 2006. С. 220.

10. Болкунов А.В., Морозова Е.А., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Дайбова(Бауман) В.Т., Шульц Э.Э. Перспективные анальгетические агенты в ряду новых производных тебаина // Конференция «Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования, образование». Санкт-Петербург, 2006. Том 4. С. 232-233.
11. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Толстикова Г.А. Синтез 1-алкинилзамещенных производных дигидротейбаингидрохинона // IX Научная школа-конференция по органической химии. Москва, 2006. С. 71.
12. Шульц Э.Э., Осадчий С.А., Бауман В.Т., Толстиков Г.А. Новые методы модификации дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов с помощью реакций кросс-сочетания // Всероссийская научная конференция «Современные проблемы органической химии» (Посвященная 100-летию со дня рождения академика Н.Н. Ворожцова). Новосибирск, 2007. С.156.
13. Бауман В.Т., Шульц Э.Э., Толстиков Г.А. Синтез ацетиленовых производных дигидро - и тетрагидратейбаина. // II Международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений. Алматы, Казахстан, 2007. С. 169.
14. Шульц Э.Э., Бауман В.Т., Осадчий С.А., Толстиков Г.А. Металлокомплексный катализ в химии дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов. // II Международная научная конференция «Химия, технология и медицинские аспекты природных соединений. Алматы, Казахстан, 2007. С. 62.
15. Shults E.E., Bauman V.T., Osadchii S.A., Tolstikov G.A. Chemical modifications of some alkaloids using transition metal catalyzed reactions // 7 International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. Tashkent, Uzbekistan, 2007. P.14.
16. Шульц Э.Э., Бауман В.Т., Осадчий С.А., Толстиков Г.А. Химические модификации дитерпеновых и изохинолиновых алкалоидов в условиях гомогенного металлокомплексного катализа. // VI Всероссийский научный семинар с Молодежной научной школой «Химия и медицина» (с международным участием). Уфа, 2007. С. 37-38.

Формат бумаги 60x84 1/16. Объем 1 печ.л.

Отпечатано на ротاپринте Новосибирского института
Органической химии СО РАН им. Н.Н.Ворожцова
630090, Новосибирск, 90, пр. акад. Лаврентьева, 9

